抗生物質の炎症巣への移行について

古賀賢三郎

Antibiotic penetration into normal and inflamed tissues

Kenzaburoh KOGA

I. 緒 言

Penicillin の発見以来、次々に広い抗菌スペクトルを持つ抗生物質が登場しており、これら抗生物質の合理的な投与法の指針となるべき体内動態に関する多くの研究業績がみられる。これらの研究は健康動物へ投与された抗生物質の生体内動態、すなわち体内での吸収、排泄、ある臓器・組織への移行などに関する研究がほとんどであり、口腔領域での報告¹⁻¹⁶⁾についても同様のことがいえる。しかし、感染症の治療において実際に重要なのは、抗生物質の感染巣に対する移行であって、正常組織への分布を以て病巣内分布を類推することは必ずしも妥当な方法とは考えられない。そこで、著者は口腔底炎を惹起せしめたマウスを用いて、炎症の各時期の炎症巣内における抗生物質の動態を追求し、正常口腔底組織における動態と比較検討し、興味ある成績を得たので報告する。

II. 実験方法

1. 使用した Radio isotope (以下 RI) 標識抗生物質

1) ¹⁴C-Benzyl penicillin (以下 ¹⁴C-PCG) Potassium-6-phenyl [1-¹⁴C] acetamidopenicillanate specific activity: 155 μ Ci/mg

2) ³H-Aminobenzyl penicillin (以下 ³H-ABPC) Tritium Gas exposure specific activity: 0.108 mCi/mg

3) ³H-Cephaloridine (以下 ³H-CER) Tritium Gas exposure specific activity: 1.49 mCi/mg

4) ³H-Kanamycin (以下 ³H-KM) Tritium Gas exposure specific activity: 0.071 mCi/mg

5) ³H-Erythromycin (以下 ³H-EM) Tritium Gas

exposure specific activity: 0.53 mCi/mg

6) ³H-Tetracycline (以下 ³H-TC) Tetracycline [7-³H] hydrochloride specific activity: 2.24 mCi/mg

これら6種の RI 標識抗生物質に常用標準抗生物質を加え、注射用蒸留水で溶解し、¹⁴C-PCG は 3.125 μ Ci/4 mg/ml, ³H-ABPC は 12.5 μ Ci/4 mg/ml, ³H-CER は 25 μ Ci/4 mg/ml, ³H-KM は 25 μ Ci/4 mg/ml に調整し、³H-EM は ethanol で溶解した後で注射用蒸留水で希釈し 25 μ Ci/4 mg/ml に調整し、³H-TC は 12.5 μ Ci/4 mg/ml に調整した。なお ¹⁴C-PCG の力価は抗菌性物質製剤基準により 1 u = 0.6 mg とした。

2. 実験動物と炎症巣作製法

実験動物は 20 g 前後の dd 系雄マウスを使用、1 群を 5 匹とした。

口腔底炎症は江口の方法¹⁷⁾に従って作製した。実験に使用した起炎菌は教室保存の黄色ブドウ球菌 209 P-JC1 株を使用し、このブドウ球菌の 1 白金耳量を普通斜面寒天に接種 over night 培養の後、その 1 白金耳量を普通寒天平板にコンラージし、再び over night 培養の後、生理食塩水 5.0 ml を加え菌浮遊液を作製した。この菌液の菌数は、平板培養法により計算したところ $10^8 \sim 10^9$ /ml であった。この菌浮遊液 0.1 ml をマウスの下顎正中部歯肉唇移行部から 27 ゲージの皮内針を刺入し、両側下顎切歯根に接触させながら口唇に平行に 2 ~ 3 mm 挿入し注入した。

口腔底炎症の経過は菌注入後 4 時間後から 8 時間にかけて炎症性細胞浸潤が著明になり (写真 1)、1 日後には菌注入部を中心として明らかな炎症巣を形成し、2 日後には舌下隙、顎下隙に波及し、3 日後には炎症巣の中心部に膿瘍を中心とした広範な炎症所見を認め、口腔底炎の最盛期を示している (写真 2)。4 ~ 5 日後には膿瘍の範囲は増大するが、炎症は限局化する傾向がみられる (写真 3)。7 ~ 8 日頃より明らかに膿瘍は限局化し、周囲の炎症所見は緩やかに快方に向かっている (写真 4)。概括的にみて、注射後 4 時間頃より炎症症状が進行し始め、2 ~ 4 日で最盛期となり、その後慢性化し、8 日以後に治癒に向かう。そこで著者は菌注入後 6 時間、3 日、5 日、10 日の各時期の口腔底炎症巣における抗生物質の動態を調べることにした。なお対称として正

愛知学院大学歯学部第 2 口腔外科学教室 (主任: 河合 幹教授)

Second Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery, School of Dentistry, Aichigakuin University (Chief: Prof. Tsuyoshi Kawai)

受付日: 昭和 56 年 9 月 22 日

写真 1 菌注入後 6 時間

菌塊を取りまくように多数の多核白血球が浸潤し、炎症巣周囲の血管は拡張し充血している。さらにその外側は広範な浮腫がみられる。

写真 2 菌注入後 3 日

膿瘍の中心部には壊死果がみられるが大部分は炎症性細胞で取り囲まれる。炎症が最も高度になった所見がみられる。

写真 3 菌注入後 5 日

膿瘍の中心部に僅かに壊死組織がみられるものもあるが、多核白血球は減り、組織球、形質細胞、リンパ球、線維芽細胞が多くなる。膿瘍周囲は結合組織で囲まれ、新生血管もみられ、炎症は限局化し進行は停止している所見がみられる。

写真 4 菌注入後 10 日

膿瘍腔は細胞質が白くぬけてみえる大型の細胞、泡沫細胞で満たされる。また炎症性細胞は少なくなり周囲組織からの線維化が進み、癒着化が行われている。線維間には新生血管が多くみられる。

常マウスの口腔底組織内濃度の動態も検索し比較検討を行った。

3. 抗生物質の投与法と試料の採取

正常群、および菌注入後 6 時間の群（以下 6 h 群）、注入後 3 日の群（以下 3 d 群）、注入後 5 日の群（以下 5 d 群）、注入後 10 日の群（以下 10 d 群）のマウスに各 RI 標識抗生物質を 0.5 ml (100 mg/kg) 腹腔注射し、注射後 5, 10, 20, 30, 60, 120 分後に頸部脱臼させ、直ちに開胸して、27 ゲージ皮内針で直接心臓穿刺により採血し、1 時間室温放置後、遠心分離を行い血清を採取した。この血清をフィンピペットにて 50 μ l とり測定用を使用した。心臓穿刺により脱血死させたマウスは同時に口腔底部組織を採取し、濾紙で血液をよく拭き取ってから直ちに秤量し、測定用を使用した。

4. 抗生物質組織内移行度の測定法

伊藤の方法¹⁸⁾を改変した Solubilization method にて行った。すなわち Scintillation vial に Protosol を 1 ml 入れ、これに採取した血清、口腔底組織を入れ、55°C

で over night 恒温槽にて攪拌し、資料が完全に溶解したのを確認し、Scintillater (トルエン 1,000 ml + PPO 4.0 g) を 10 ml 入れ、Scintillation counter Beckmann L.S.S. 355 にて計測した。計数値は外部標準線源法により補正した。生物学的力価算定は、段階希釈した既知力価の RI 抗生物質に血清 50 μ l、または口腔底部の組織を約 50 mg 加えて同様の操作を行い抗生物質の生物学的力価と放射性活性値との間が両対数グラフで直線になることを確認して得た標準曲線により計算した。各 RI 抗生物質の生物学的力価と放射性活性値との関係は次のとおりである。

1) ¹⁴C-PCG の場合

口腔底組織添加時には $y = 6.5469 \times 10^{-4}x - 0.00310$ 、血清添加時には $y = 6.5551 \times 10^{-4}x - 0.0723$ である (表 1, 2, 図 1)。

表 1 ¹⁴C-PCG 口腔底組織の場合

力 価 (mg)	放射性活性値
0.01	15230.32 (319.98)
0.005	7746.59 (88.51)
0.0025	3870.13 (92.92)
0.00125	1955.24 (22.50)

() : SE

表 2 ¹⁴C-PCG 血清の場合

力 価 (mg)	放射性活性値
0.01	15365.55 (370.29)
0.005	7955.62 (88.63)
0.0025	3982.29 (102.17)
0.00125	2017.15 (18.60)

() : SE

表 3 ³H-ABPC 口腔底組織の場合

力 価 (mg)	放射性活性値
0.01	84965.03 (3303.10)
0.005	45190.60 (381.07)
0.0025	22838.58 (453.78)
0.00125	11347.61 (124.21)

() : SE

表 4 ³H-ABPC 血清の場合

力 価 (mg)	放射性活性値
0.01	101475.83 (461.33)
0.005	50112.28 (816.87)
0.0025	25358.39 (162.26)
0.00125	13531.39 (713.78)

() : SE

2) ³H-ABPC の場合

口腔底組織添加時には $y=1.1081 \times 10^{-4}x-0.0074$,
血清添加時には $y=9.8532 \times 10^{-5}x+0.0014$ である (表 3, 4, 図 2).

3) ³H-CER の場合

口腔底組織添加時には $y=2.7386 \times 10^{-4}x-0.1005$,
血清添加時には $y=2.5391 \times 10^{-4}x-0.0693$ である (表 5, 6, 図 3).

4) ³H-KM の場合

口腔底組織添加時には $y=8.4112 \times 10^{-5}x+0.0724$,
血清添加時には $y=7.6263 \times 10^{-5}x+0.0992$ である (表 7, 8, 図 4).

5) ³H-EM の場合

図 1 ¹⁴C-PCG における口腔底組織および血清添 加時の生物学的力価と放射性活性値の関係

図 2 ³H-ABPC における口腔底組織および血清添 加時の生物学的力価と放射性活性値の関係

口腔底組織添加時には $y=9.5759 \times 10^{-5}x+0.1321$,
血清添加時には $y=8.9156 \times 10^{-5}x+0.0834$ である (表 9, 10, 図 5).

6) ³H-TC の場合

口腔底組織添加時には $y=1.6305 \times 10^{-4}x-0.1513$,
血清添加時には $y=1.5287 \times 10^{-4}x-0.1905$ である (表 11, 12, 図 6).

III. 実 験 成 績

1. ¹⁴C-PCG の成績

表13と図7に示すごとくである。血清内濃度は健常 群, 6 h 群, 3 d 群, 5 d 群, 10 d 群とともにすべて投与 後10分にピークがあり, 3 d 群が一番高く153.21 $\mu\text{g/ml}$ を示しているが, 正常群143.33 $\mu\text{g/ml}$, 6 h 群133.45

表 5 ^3H -CER 口腔底組織の場合

力 価 (mg)	放射性活性値
0.01	36881.34 (1143.47)
0.005	18799.02 (465.10)
0.0025	9575.92 (27.93)
0.00125	4931.14 (50.54)

() : SE

表 6 ^3H -CER 血清の場合

力 価 (mg)	放射性活性値
0.01	39656.36 (363.66)
0.005	19783.48 (243.48)
0.0025	10010.14 (179.18)
0.00125	5115.84 (128.60)

() : SE

表 7 ^3H -KM 口腔底組織の場合

力 価 (mg)	放射性活性値
0.01	118029.00 (2528.37)
0.005	59255.24 (990.76)
0.0025	28847.95 (299.20)
0.00125	14000.73 (286.88)

() : SE

表 8 ^3H -KM 血清の場合

力 価 (mg)	放射性活性値
0.01	129823.77 (3305.81)
0.005	64669.54 (223.18)
0.0025	31480.11 (468.99)
0.00125	17589.24 (2218.24)

() : SE

$\mu\text{g/ml}$, 5 d 群 $124.72 \mu\text{g/ml}$, 10 d 群 $114.29 \mu\text{g/ml}$ であった。その後は各群ともに低下傾向にあるが、投与後 1 時間では正常群, 5 d 群, 10 d 群のおおの $17.22 \mu\text{g/ml}$, $29.40 \mu\text{g/ml}$, $18.87 \mu\text{g/ml}$ と急激に低下するのに対し 3 d 群は $82.17 \mu\text{g/ml}$, 6 h 群は $52.10 \mu\text{g/ml}$ と正常群の 4.8 倍, 3.0 倍と低下が緩やかであった。投与後 2 時間では各群とも $10 \mu\text{g/ml}$ 前後の濃度を示した。

口腔底部の濃度は, 3 d 群が投与後 5 分から 1 時間の間, 他の群より高濃度の移行を示し正常群と比較すると注射後 5 分で 1.3 倍, 10 分で 1.9 倍, 20 分で 1.9 倍, 30 分で 2.1 倍, 1 時間で 2.7 倍の高い濃度であった。他の群は正常群と類似な移行パターンであった。

2. ^3H -ABPC の成績

図 3 ^3H -CER における口腔底組織および血清添加時の生物学的力価と放射性活性値の関係 図 4 ^3H -KM における口腔底組織および血清添加時の生物学的力価と放射性活性値の関係

表14と図8に示したごとくである。血清内濃度のピークは健常群, 5 d 群, 10 d 群は投与後10分に, 6 h 群と 3 d 群は投与後20分にあった。投与後10分の血清内濃度は 5 d 群 $107.43 \mu\text{g/ml}$, 3 d 群 $97.44 \mu\text{g/ml}$, 正常群 $96.11 \mu\text{g/ml}$, 10 d 群 $93.63 \mu\text{g/ml}$, 6 h 群 $91.45 \mu\text{g/ml}$ の順であるが20分では 3 d 群 $115.40 \mu\text{g/ml}$, 6 h 群 $94.36 \mu\text{g/ml}$, 5 d 群 $90.11 \mu\text{g/ml}$, 正常群 $73.85 \mu\text{g/ml}$, 10 d 群 $65.88 \mu\text{g/ml}$ の順で 3 d 群は健常群の 1.6 倍, 6 h 群は 1.3 倍であった。投与後30分では 6 h 群が他の群と比較して消失が緩やかで正常群の 1.4 倍であり, 以後は 6 h 群と 3 d 群のみが正常群より高濃度で推移している。

口腔底部の濃度は血清内濃度とはほぼ類似のパターンを示しており, 投与後20分より 3 d 群は他の群より高い移行を示しており, 以後も他群より高濃度に推移している。

表 9 ^3H -EM 口腔底組織の場合

力 価 (mg)	放射性活性値
0.01	103049.59 (1098.43)
0.005	52038.83 (378.20)
0.0025	23797.10 (648.20)
0.00125	11673.90 (216.16)

() : SE

表 10 ^3H -EM 血清の場合

力 価 (mg)	放射性活性値
0.01	111227.78 (2382.16)
0.005	55784.28 (1176.93)
0.0025	27105.86 (204.81)
0.00125	12121.10 (407.63)

() : SE

表 11 ^3H -TC 口腔底組織の場合

力 価 (mg)	放射性活性値
10	62259.68 (853.50)
5	32092.94 (1054.00)
2.5	16372.35 (165.65)
1.25	8584.59 (221.05)

() : SE

表 12 ^3H -TC 血清の場合

力 価 (mg)	放射性活性値
10	66662.09 (585.19)
5	34704.60 (569.20)
2.5	18398.15 (74.92)
1.25	9423.08 (138.02)

() : SE

3. ^3H -CER の成績

表15と図9に示したごとくである。血清内濃度のピークは10d群を除いて投与後5分であり、10d群は10分であった。ピーク時の濃度は3d群107.74 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、5d群95.63 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6h群92.89 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、10d群84.70 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、健常群84.49 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の順で3d群の濃度は全経過を通じて他の群より高く、また消退も緩やかでありピーク時の注射後5分では健常群の1.3倍、注射後30分では1.5倍、注射後60分では1.8倍と高濃度を示した。

口腔底部の濃度は血清内への移行よりやや遅れて、ピークは健常群と10d群が投与後10分に、6h群と5d群が20分に、3d群は30分であった。健常群より高濃度に移行しているのは3d群のみで、他群は健常群より低濃

図 5 ^3H -EM における口腔底組織および血清添加時の生物学的力価と放射性活性値の関係 図 6 ^3H -TC における口腔底組織および血清添加時の生物学的力価と放射性活性値の関係

度の移行であった。

4. ^3H -KM の成績

表16と図10に示したごとくである。血清内濃度のピークは健常群を除いて投与後10分であり、健常群は投与後20分であった。ピーク時の濃度は健常群111.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、3d群108.00 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、10d群101.47 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、6h群99.38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、5d群98.54 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の順であり、投与後20分以後では健常群、5d群は急速に低下するが10d群は再び上昇して2相性を示した。3d群と5d群は比較的緩やかな消退であった。

口腔底部の濃度は各群とも血清内濃度と類似の移行パターンを示しているが、全体に各群とも大差はなく、10d群が血清の2相性に対応する形で30分後に他群より高濃度を示したのが特徴的であった。また3d群、5d群の20分以後における消退は比較的緩やかであった。

表 13 ^{14}C -PCG の口腔底炎症巣および血清への組織移行 ($\mu\text{g/g}$, $\mu\text{g/ml}$)

分		5	10	20	30	60	120
健常時	口腔底組織	28.66(7.78)	30.85(9.83)	30.71(3.05)	20.28(5.20)	12.34(4.45)	8.42(3.55)
	血清	83.45(5.32)	143.33(15.52)	125.21(35.49)	83.24(31.39)	17.22(7.59)	1.86(0.58)
菌注入後 6時間	口腔底組織	24.74(5.48)	28.97(2.95)	29.69(3.04)	20.97(1.87)	14.26(3.66)	7.22(3.40)
	血清	119.81(8.35)	133.45(7.05)	111.30(2.37)	92.53(13.45)	52.10(15.83)	7.71(6.03)
菌注入後 3日	口腔底組織	38.04(11.98)	58.01(14.57)	57.48(11.30)	43.07(13.86)	32.88(20.67)	6.67(3.40)
	血清	83.82(34.06)	153.21(5.24)	144.58(18.75)	113.33(17.05)	82.17(26.21)	9.37(3.86)
菌注入後 5日	口腔底組織	18.90(1.53)	28.86(5.84)	24.79(5.75)	23.64(6.73)	12.59(8.25)	4.52(1.04)
	血清	95.32(13.66)	124.72(13.30)	62.25(1.98)	61.25(15.68)	29.40(13.73)	2.48(0.61)
菌注入後 10日	口腔底組織	24.19(1.07)	30.52(8.46)	26.26(4.46)	20.64(5.70)	9.62(5.64)	10.96(1.35)
	血清	111.75(21.34)	114.29(19.96)	112.35(21.85)	96.61(36.07)	18.87(6.61)	14.46(6.87)

() : SE

表 14 ^3H -ABPC の口腔底炎症巣および血清への組織移行 ($\mu\text{g/g}$, $\mu\text{g/ml}$)

分		5	10	20	30	60	120
健常時	口腔底組織	50.41(4.20)	60.79(7.39)	52.43(7.80)	51.11(5.61)	47.83(3.84)	44.34(3.79)
	血清	91.88(4.30)	96.11(12.55)	73.85(18.48)	65.99(8.74)	59.36(10.99)	52.25(6.64)
菌注入後 6時間	口腔底組織	43.82(5.11)	49.90(6.42)	52.77(1.85)	52.42(2.62)	47.66(5.83)	41.71(4.72)
	血清	84.01(10.21)	91.45(13.15)	94.36(3.29)	89.24(8.32)	68.49(4.79)	57.67(9.54)
菌注入後 3日	口腔底組織	50.76(4.19)	54.48(7.91)	64.91(9.20)	57.88(9.50)	53.53(9.36)	47.45(4.41)
	血清	87.80(15.61)	97.44(16.50)	115.40(24.63)	78.33(19.76)	67.48(15.15)	60.21(5.79)
菌注入後 5日	口腔底組織	43.00(8.85)	57.66(4.93)	54.23(8.85)	50.86(6.38)	46.18(5.76)	40.62(8.03)
	血清	92.69(17.87)	107.43(17.31)	90.11(10.15)	71.14(12.67)	62.73(8.49)	44.00(10.90)
菌注入後 10日	口腔底組織	40.01(6.85)	53.95(6.03)	47.35(4.51)	44.64(8.84)	45.18(2.01)	40.27(4.25)
	血清	74.21(7.77)	93.63(12.67)	65.88(16.38)	62.20(7.83)	54.32(9.57)	46.13(8.17)

() : SE

表 15 ^3H -CER の口腔底炎症巣および血清への組織移行 ($\mu\text{g/g}$, $\mu\text{g/ml}$)

分		5	10	20	30	60	120
健常時	口腔底組織	47.89(20.86)	54.50(15.27)	52.10(3.63)	50.75(4.51)	49.01(3.36)	44.59(5.43)
	血清	84.49(7.20)	83.74(8.80)	76.08(5.68)	65.39(13.38)	56.17(4.01)	40.00(1.79)
菌注入後 6時間	口腔底組織	45.35(1.33)	47.10(3.19)	50.90(5.90)	48.22(4.92)	46.36(4.30)	40.73(6.91)
	血清	92.89(3.92)	90.93(5.87)	86.01(23.51)	74.30(22.73)	62.72(13.70)	58.98(14.70)
菌注入後 3日	口腔底組織	49.68(5.14)	58.59(14.61)	54.08(12.61)	63.92(13.42)	54.35(16.04)	45.12(2.20)
	血清	107.74(17.15)	101.07(19.89)	92.62(25.76)	95.87(26.50)	99.92(10.48)	68.98(5.77)
菌注入後 5日	口腔底組織	38.03(2.24)	41.28(10.92)	44.48(5.46)	44.01(5.45)	39.55(5.31)	35.19(1.59)
	血清	95.63(11.13)	88.87(24.10)	80.48(12.89)	66.46(10.91)	62.52(14.91)	51.90(5.67)
菌注入後 10日	口腔底組織	30.78(2.55)	43.34(5.32)	38.38(7.20)	39.63(2.96)	33.44(3.56)	32.92(3.69)
	血清	75.35(6.55)	84.70(5.84)	70.19(5.20)	71.75(5.98)	53.37(10.33)	50.47(11.48)

() : SE

図 7 ¹⁴C-PCG の口腔底炎症巣および血清への組織移行

図 10 ³H-KM の口腔底炎症巣および血清への組織移行

図 8 ³H-ABPC の口腔底炎症巣および血清への組織移行

図 11 ³H-EM の口腔底炎症巣および血清への組織移行

図 9 ³H-CER の口腔底炎症巣および血清への組織移行

図 12 ³H-TC の口腔底炎症巣および血清への組織移行

5. ³H-EM の成績

表17と図11に示したごとくである。血清内濃度のピークは3 d群、5 d群、10 d群が投与後5分、健常群、6 h群が投与後20分であり、ピーク時の濃度はほとんど同じで100 μ g/ml から110 μ g/ml を示していた。全体的にみて、健常群より高濃度の移行を示したのは6 h群であるが、1時間以後は健常群の濃度が他群より高かった。

口腔底部の組織内濃度は、各群ともにほとんど同じパターンを示しているが全体的にみて6 h群、3 d群、5 d群が他群よりやや高濃度の移行を示していた。

6. ³H-TC の成績

表18と図12に示したごとくである。血清内濃度のピークは健常群、5 d群、10 d群は投与後10分であり、6 h群、3 d群は20分にあった。ピーク時の濃度は5 d群

表 16 $^3\text{H-KM}$ の口腔底炎症巣および血清への組織移行 ($\mu\text{g/g}$, $\mu\text{g/ml}$)

分		5	10	20	30	60	120
健常時	口腔底組織	31.87(4.26)	37.19(1.40)	38.55(9.09)	28.77(6.48)	26.48(2.01)	21.56(1.88)
	血 清	78.57(23.51)	92.89(12.95)	111.81(10.89)	63.46(27.14)	36.43(2.30)	24.60(3.55)
菌注入後 6 時間	口腔底組織	30.34(3.32)	38.63(2.91)	34.42(4.95)	32.53(6.69)	27.11(3.98)	21.99(2.38)
	血 清	92.96(7.83)	99.38(5.77)	74.40(12.81)	67.41(13.51)	38.22(7.70)	24.77(2.98)
菌注入後 3 日	口腔底組織	30.76(3.51)	41.87(4.03)	37.98(13.04)	38.30(14.47)	32.49(6.77)	24.66(6.14)
	血 清	88.07(16.01)	108.00(21.28)	92.39(21.43)	84.59(23.92)	43.55(11.83)	27.33(9.27)
菌注入後 5 日	口腔底組織	32.30(2.37)	38.81(9.01)	46.11(10.03)	37.22(5.29)	32.81(10.85)	24.40(6.35)
	血 清	82.28(1.77)	98.54(6.89)	92.60(19.67)	65.36(12.26)	53.23(19.02)	28.21(6.94)
菌注入後 10 日	口腔底組織	25.22(3.54)	40.05(4.53)	42.45(13.47)	47.19(6.09)	24.87(5.66)	23.94(2.14)
	血 清	89.06(15.35)	101.47(18.54)	85.83(46.44)	94.94(17.85)	35.03(9.70)	26.43(2.22)

() : SE

表 17 $^3\text{H-EM}$ の口腔底炎症巣および血清への組織移行 ($\mu\text{g/g}$, $\mu\text{g/ml}$)

分		5	10	20	30	60	120
健常時	口腔底組織	41.54(1.86)	46.10(2.79)	45.54(2.83)	42.87(6.70)	39.39(2.53)	37.95(4.59)
	血 清	95.91(13.60)	84.26(2.67)	98.43(23.81)	90.02(3.69)	75.00(4.37)	71.96(9.93)
菌注入後 6 時間	口腔底組織	39.93(6.99)	45.77(4.21)	50.59(2.82)	49.60(5.22)	46.29(2.00)	37.77(2.88)
	血 清	104.51(25.47)	103.35(9.67)	109.36(7.65)	97.48(9.20)	80.64(7.05)	60.90(7.99)
菌注入後 3 日	口腔底組織	41.75(3.14)	45.36(3.49)	50.40(4.13)	51.62(6.49)	48.21(15.34)	38.25(4.16)
	血 清	106.45(20.08)	106.05(21.13)	98.73(6.65)	79.38(17.15)	78.23(29.84)	55.05(10.97)
菌注入後 5 日	口腔底組織	35.00(5.08)	42.65(1.29)	51.47(4.36)	47.70(8.66)	46.71(9.62)	44.85(9.09)
	血 清	107.11(11.74)	103.43(0.15)	94.29(8.43)	94.05(38.80)	74.39(17.83)	60.68(10.32)
菌注入後 10 日	口腔底組織	31.28(2.87)	39.68(7.36)	43.83(7.62)	48.95(3.32)	40.83(7.94)	37.95(5.70)
	血 清	108.56(19.41)	91.53(6.79)	93.30(8.25)	92.67(9.23)	64.00(18.17)	58.32(6.10)

() : SE

表 18 $^3\text{H-TC}$ の口腔底炎症巣および血清への組織移行 ($\mu\text{g/g}$, $\mu\text{g/ml}$)

分		5	10	20	30	60	120
健常時	口腔底組織	13.50(6.02)	21.26(4.20)	16.18(4.80)	16.14(3.05)	22.57(2.55)	20.70(5.18)
	血 清	10.43(2.05)	18.32(3.11)	13.49(2.60)	12.07(3.82)	9.91(2.43)	6.90(2.45)
菌注入後 6 時間	口腔底組織	5.54(2.42)	13.43(7.83)	12.10(6.90)	16.26(7.93)	9.85(3.38)	13.48(2.57)
	血 清	6.47(1.31)	7.22(1.58)	7.61(1.55)	7.48(1.00)	6.08(0.43)	4.68(1.52)
菌注入後 3 日	口腔底組織	6.27(1.17)	5.24(1.49)	6.92(2.59)	7.39(1.50)	7.70(3.13)	8.47(2.43)
	血 清	9.00(1.83)	8.84(4.86)	12.03(4.90)	9.29(2.71)	4.76(3.11)	8.64(3.53)
菌注入後 5 日	口腔底組織	5.25(1.70)	8.24(4.07)	10.04(3.03)	8.75(4.60)	9.56(3.03)	8.18(2.24)
	血 清	16.72(7.75)	20.18(10.56)	16.07(5.29)	11.39(4.18)	14.83(3.82)	10.27(0.53)
菌注入後 10 日	口腔底組織	3.78(0.32)	8.53(6.21)	7.72(4.23)	7.15(1.10)	6.29(0.91)	5.10(0.92)
	血 清	6.08(2.01)	13.28(6.94)	11.02(4.70)	9.77(2.20)	6.62(0.18)	6.17(1.14)

() : SE

図 13 健常時での各種抗生物質の血清内および口腔底部組織への組織移行

図 14 6h群での各種抗生物質の血清内および口腔底部組織への組織移行

20.18 $\mu\text{g/ml}$, 健常群 18.32 $\mu\text{g/ml}$, 10 d 群 13.28 $\mu\text{g/ml}$, 3 d 群 12.03 $\mu\text{g/ml}$, 6 h 群 7.61 $\mu\text{g/ml}$ の順であり, 健常群より高濃度の移行を示すのは 5 d 群のみであった。

口腔底部の組織内濃度は, 健常群が炎症群より高濃度を示しており 投与後 5 分で 13.50 $\mu\text{g/g}$, 投与後 10 分で 21.26 $\mu\text{g/g}$, 20 分で一時消退し 16.18 $\mu\text{g/g}$, 1 時間では 22.57 $\mu\text{g/g}$, 2 時間でも 20.70 $\mu\text{g/g}$ であった。続いて 6 h 群が高濃度を示し投与後 10 分で 13.43 $\mu\text{g/g}$, 20 分でやや低下するが 30 分で再び上昇し 16.26 $\mu\text{g/g}$ とともに 2 相性を示していた。他の 3 群は前の 2 群に比して組織内濃度はやや低いが, いずれの群も組織内濃度が長時間維持されるのが特徴的であった。 $^3\text{H-TC}$ は他抗生物質に比して血清内濃度より口腔底組織への移行の高い傾向があり, 特に健常群, 6 h 群において, はっきりと両者の特徴がでており, 他抗生物質との相違を示していた。

7. 各種抗生物質の比較

1) 健常群 (図13)

血清内濃度のピークは $^{14}\text{C-PCG}$ が投与後 10 分で 144.33 $\mu\text{g/ml}$, $^3\text{H-KM}$ が 20 分で 111.81 $\mu\text{g/ml}$, $^3\text{H-EM}$ が 20 分で 98.43 $\mu\text{g/ml}$, $^3\text{H-ABPC}$ が 10 分で 96.11 $\mu\text{g/ml}$, $^3\text{H-CER}$ は 5 分で 84.49 $\mu\text{g/ml}$, $^3\text{H-TC}$ は 10 分で 18.32 $\mu\text{g/ml}$ で各種抗生物質のピーク時の順は $^{14}\text{C-PCG}$, $^3\text{H-KM}$, $^3\text{H-EM}$, $^3\text{H-ABPC}$, $^3\text{H-CER}$, $^3\text{H-TC}$ であった。ピーク後は $^{14}\text{C-PCG}$, $^3\text{H-KM}$ は急速に低下するが, $^3\text{H-EM}$, $^3\text{H-ABPC}$, $^3\text{H-CER}$, $^3\text{H-TC}$ の低下は緩徐であった。

口腔底部の各種抗生物質の組織内濃度のピークとその順は $^3\text{H-ABPC}$ (60.79 $\mu\text{g/g}$) が投与後 10 分, $^3\text{H-CER}$ (54.50 $\mu\text{g/g}$) が 10 分, $^3\text{H-EM}$ (46.10 $\mu\text{g/g}$) が 10 分, $^3\text{H-KM}$ (38.55 $\mu\text{g/g}$) が 20 分, $^{14}\text{C-PCG}$ (30.85 $\mu\text{g/g}$) が 10 分, $^3\text{H-TC}$ は 2 相性で最初のピークは 10 分で 21.26 $\mu\text{g/g}$ 後のピークは 60 分で 22.57 $\mu\text{g/g}$ であった。ピーク後は血清内濃度の低下ほど急ではないが, 血清内濃度と類似のパターンで低下しており $^3\text{H-KM}$, $^{14}\text{C-PCG}$ の口

図 15 3d群での各種抗生物質の血清内および口腔底部組織への組織移行

腔底部の濃度は血清内濃度が急速に低下するのに対応してか $^3\text{H-ABPC}$, $^3\text{H-CER}$, $^3\text{H-EM}$ に比して低い濃度であった。 $^3\text{H-TC}$ は血清内濃度は低いが, 口腔底部の濃度は血清内濃度と対応して初期には最も低いが, 組織内に長く残り 60 分では $^{14}\text{C-PCG}$ と逆転し, $^3\text{H-KM}$ に近い値を示していた。

2) 6 h 群 (図14)

血清内での各種抗生物質の濃度のピークとその順は $^{14}\text{C-PCG}$ (133.45 $\mu\text{g/ml}$) が投与後 10 分, $^3\text{H-EM}$ (109.36 $\mu\text{g/ml}$) が 20 分, $^3\text{H-KM}$ (99.38 $\mu\text{g/ml}$) が 10 分, $^3\text{H-ABPC}$ (94.36 $\mu\text{g/ml}$) が 20 分, $^3\text{H-CER}$ (92.89 $\mu\text{g/ml}$) が 5 分, $^3\text{H-TC}$ (7.61 $\mu\text{g/ml}$) が 20 分でありピーク後の低下は, 健常群と同様に $^{14}\text{C-PCG}$, $^3\text{H-KM}$ の低下は早く他は緩徐であった。

口腔底部での各種抗生物質の組織内濃度のピークとその順は $^3\text{H-ABPC}$ (52.77 $\mu\text{g/g}$) が 20 分, $^3\text{H-CER}$ (50.90 $\mu\text{g/g}$) が 20 分, $^3\text{H-EM}$ (50.59 $\mu\text{g/g}$) が 20 分, $^3\text{H-KM}$ (38.63 $\mu\text{g/g}$) が 10 分, $^{14}\text{C-PCG}$ (29.69 $\mu\text{g/g}$) が 20 分, $^3\text{H-TC}$ (16.26 $\mu\text{g/g}$) が 30 分で血清内濃度に比して $^{14}\text{C-PCG}$ の濃度が低いのが特徴的であった。ピーク後は血清内濃度に比していずれの抗生物質も組織内濃度が長く

図 16 5 d 群での各種抗生物質の血清内および口腔底部組織への組織移行

図 17 10 d 群での各種抗生物質の血清内および口腔底部組織への組織移行

維持される様相を示した。

3) 3 d 群 (図15)

血清内での各種抗生物質の濃度のピークとその順は ^{14}C -PCG (153.21 $\mu\text{g/ml}$) が10分, ^3H -ABPC (115.40 $\mu\text{g/ml}$) が20分, ^3H -KM (108.00 $\mu\text{g/ml}$) が10分, ^3H -CER (107.74 $\mu\text{g/ml}$) が5分, ^3H -EM (106.45 $\mu\text{g/ml}$) が5分, ^3H -TC (12.03 $\mu\text{g/ml}$) が20分であった。ピーク後は ^{14}C -PCG, ^3H -KM の低下は急で他は緩徐であった。

口腔底部での各種抗生物質の組織内濃度のピークとその順は ^3H -ABPC (64.91 $\mu\text{g/g}$) が20分, ^3H -CER (63.92 $\mu\text{g/g}$) が30分, ^{14}C -PCG (58.01 $\mu\text{g/g}$) が10分, ^3H -EM (51.62 $\mu\text{g/g}$) が30分, ^3H -KM (41.87 $\mu\text{g/g}$) が10分, ^3H -TC (8.47 $\mu\text{g/g}$) 120分であり血清内濃度に比して ^3H -KM が低いこと, ^{14}C -PCG が時間により急速に低下するのが特徴的であった。

4) 5 d 群 (図16)

血清内での各種抗生物質の濃度のピークとその順は ^{14}C -PCG (124.72 $\mu\text{g/ml}$) が10分, ^3H -ABPC (107.43 $\mu\text{g/ml}$) が10分, ^3H -EM (107.11 $\mu\text{g/ml}$) が5分, ^3H -KM (98.54 $\mu\text{g/ml}$) が10分, ^3H -CER (95.63 $\mu\text{g/ml}$)

が5分, ^3H -TC (20.18 $\mu\text{g/ml}$) が10分であった。ピーク後は ^{14}C -PCG, ^3H -KM の低下は早く, 他は比較的緩徐で ^3H -TC は60分で再増加する2相性を示した。

口腔底部での各種抗生物質の組織内濃度のピークとその順は ^3H -ABPC (57.66 $\mu\text{g/g}$) が10分, ^3H -EM (51.47 $\mu\text{g/g}$) が20分, ^3H -KM (46.11 $\mu\text{g/g}$) が20分, ^3H -CER (44.48 $\mu\text{g/g}$) が20分, ^{14}C -PCG (28.86 $\mu\text{g/g}$) が10分, ^3H -TC (10.04 $\mu\text{g/g}$) が20分で血清内濃度に比し ^{14}C -PCG と ^3H -KM が低いのが特徴的であった。

5) 10 d 群 (図17)

血清内での各種抗生物質の濃度のピークとその順は ^{14}C -PCG (114.29 $\mu\text{g/ml}$) が10分, ^3H -EM (108.56 $\mu\text{g/ml}$) が5分, ^3H -KM (101.47 $\mu\text{g/ml}$) が10分, ^3H -ABPC (93.63 $\mu\text{g/ml}$) が10分, ^3H -CER (84.70 $\mu\text{g/ml}$) が10分, ^3H -TC (13.28 $\mu\text{g/ml}$) が10分であった。ピーク後は ^{14}C -PCG, ^3H -KM の低下は急であったが ^3H -EM, ^3H -ABPC, ^3H -CER は緩やかで ^3H -TC は非常に緩徐であった。

口腔底部での各種抗生物質の組織内濃度のピークとその順は ^3H -ABPC (53.95 $\mu\text{g/g}$) が10分, ^3H -EM (48.95 $\mu\text{g/g}$) が30分, ^3H -KM (47.19 $\mu\text{g/g}$) が30分, ^3H -CER (43.34 $\mu\text{g/g}$) が10分, ^{14}C -PCG (30.52 $\mu\text{g/g}$) が10分, ^3H -TC (8.53 $\mu\text{g/g}$) が10分で血清内濃度に比して ^{14}C -PCG の濃度は低かった。

IV. 考 察

炎症巣内での抗生物質の動態について口腔領域では日田¹⁰⁾, 成川²⁰⁾, 高橋²¹⁾, 熊沢ら²²⁾, 長谷川ら²³⁾, 河合ら²⁴⁾, 荒谷ら²⁵⁾の報告がみられるにすぎない。また炎症の経過による動態の相違について高橋²⁰⁾は Penicillin 投与時の血中濃度と病変部濃度とは必ずしも一致せず, なお炎症の陳旧度によっても, また Penicillin の移行は著しく異なると述べ, 吉友²⁷⁾は炎症の強い時は移行度が高く, 炎症の消退とともに移行度が低くなると述べ中村ら²⁸⁾, 葛西ら²⁹⁾は腹部の炎症性外科的疾患患者の摘出部の炎症巣内濃度を測定し, 炎症組織は炎症状態の程度に応じて炎症巣内濃度が増加すると報告している。しかし同一疾患において, 炎症の各時期の炎症巣内への抗生物質の動態についての報告はほとんどみられない。著者は口腔底炎症を惹起せしめたマウスを用いて, 急性期, 最盛期, 慢性期の各時期の炎症巣内における抗生物質の動態と正常口腔底組織における動態を比較検討した。

1. 実験方法について

1) 炎症作製法と炎症の経過

化学療法の基礎的検討に際して用い得る感染モデルとしては, その病変, 病像がヒトの感染症に近似していることが必要ことはもちろんであるが, 作製方法が容易であり, しかも高率に感染症を作製し得ること, 動物個

体間において病像の差異が少ないことなどの条件を具備していることが必要である。炎症の経過に変動を与える要因としては、菌側よりみれば菌種、菌株、攻撃菌量、菌力などが考えられ、動物についてみれば系統、雌雄、週齢、体重、飼育状態などが考えられ、術者からみれば菌注入時の圧、注入の場所などが考えられる。当教室の江口の方法¹⁷⁾でマウスに口腔底炎症を作製した場合、ほぼ全例に口腔底炎を惹起することができ、しかもその経過は菌注入後4時間目頃より炎症症状が進行し始め、2～4日で最盛期となり、その後慢性化し、8日以後に治癒に向かうというほぼ同様のパターンが全例に認められ、この炎症作製法は実験モデルとして極めて優れているものと考えられる。

2) 組織内濃度測定法について

抗生物質の組織内濃度の測定法には、生物学的測定法 (bio assay)³⁰⁾、化学的測定法 (chemical assay)^{15,31)}、放射性同位元素を用いる測定法 (radio assay)¹⁸⁾、免疫学的測定法 (immuno assay) があり、それぞれ利点、欠点を有している。生物学的測定法は直接抗菌力を計測する方法であり、生体内代謝、組織による力価の減少、および血清蛋白結合などの影響に考慮を必要とするが反面これらの影響を含めた総合的な抗菌力を測定できることは利点のひとつであると考えられるが微量測定が困難である。化学的測定法では測定できる抗生物質の種類に限界があり、代謝された実際には抗菌力を持たない物質も測定する可能性もある。放射性同位元素を用いる測定法では動物実験でも臨床薬用量またはそれ以下の量を投与した場合でも組織内濃度の測定は可能であるが、この場合も代謝された抗生物質、また蛋白結合した実際には抗菌力を発揮しない放射性物質をすべて測定する危険性があり、実験設備および実験器具などに特別な取り扱いの注意が必要である。免疫学的測定法はアミノ配糖体系抗生剤の血中モニタリングに使用する測定法として現れた方法で迅速かつ微量測定ができるが、測定できる物質の種類が少ない。

以上のような測定法があるが、著者は炎症巣部の組織が少ないこと、健常組織と炎症組織の濃度差といった微妙な差の測定を目的とすることから微量測定の可能な放射性同位元素を用いる方法により測定をし検討を行った。

2. 炎症が局在する場合の抗生物質の血中濃度

局所に高度の炎症が存在すると、投与した抗生物質の血中濃度は長く維持されることが知られている。川合⁴⁰⁾は黄色ブドウ球菌の死菌で感作した家兎に経気道的に黄色ブドウ球菌を注入することにより肺膿瘍を作製し、病巣内および血清内濃度を測定し、血清中濃度の低下速度は SM, CEZ では抗生剤投与初期には感染の有無による差はほとんど認められないが、時間の経過により、血清中濃度の低下速度は健常家兎より感染家兎の方が緩慢

であると述べており、この成績は著者の ^{14}C -PCG, ^3H -ABPC, ^3H -CER の 6 h 群, 3 d 群, ^3H -KM の 3 d 群, 5 d 群の血清内動態とよく似ており局所に炎症巣が有する時には、何らかの機構により血中の抗生物質の排出が遅れて血中濃度が高く維持されることを示している。

これらの抗生物質はいずれも排泄がほとんど腎で行われているので、局所の炎症の強い時は何らかの機構により腎排泄の遅滞が起こることにより血清内濃度が高くなるのではないかと推定される。

3. 正常組織内濃度と炎症巣内濃度

感染症における抗生物質の効果を左右する要因のひとつとして病巣への薬剤の移行性が論じられている。薬剤の組織移行については薬剤と臓器の親和性、および薬剤の血清蛋白結合の二つは最も大きな要因と考えられている。血清蛋白結合と病巣内濃度との関係についての報告は、1) 血清蛋白結合が高いと炎症巣内濃度は低くなる³²⁻⁴¹⁾。2) 病巣内移行と血清内濃度との移行率でみると血清蛋白結合率と関係はあるが病巣内濃度とはパラレルではない⁴²⁾。3) 血清蛋白結合と関係はない⁴³⁻⁴⁷⁾。などの報告がみられ病巣への移行と血清蛋白結合率の関係は必ずしも発表者によって一様ではない。しかし、一般に炎症巣では正常時より薬剤の移行が高くなることが知られており、大谷⁴⁸⁾は雄の家兎の皮膚にブドウ球菌を注射して炎症を作り、投与した PC の血液ならびに健康皮膚の濃度は急速に下降するのに反して炎症巣ではなかなか下降せず、ことに中心部ではこの傾向が著しいと報告し、その理由として、炎症周辺部では充血、毛細管透過性増加などによる体液の毛細管通過の増大のため PC の多量漏出、停留が起こり、中心部では組織障害ならびに線維素網形成、リンパ管閉鎖による体液交換機能の喪失のため PC の急速な濃度の変化が失われるものと解釈している。吉友²⁷⁾も家兎の下腿背面にブドウ球菌を注射し炎症巣を作り、それを切開し浸出液について測定し炎症初期の浸出の強い時はど移行が良くなると述べている。また中村ら²⁸⁾、葛西ら²⁹⁾は腹部の炎症性外科疾患の摘出手術に際し、術前あるいは術中に抗生物質を投与し、摘出物の濃度を測定し次のように述べている。すなわち炎症を有している組織は、そこへの局所循環が確保されている限り炎症程度に比例して組織内濃度が高くしかも血中濃度は低下しても炎症組織内濃度は比較的長時間高濃度を保つ傾向があると述べている。これらの結果は著者の ^{14}C -PCG, ^3H -ABPC, ^3H -CER の 3 d 群 (炎症最盛期), ^3H -KM の 3 d 群, 5 d 群, 10 d 群 (炎症最盛期より慢性期にかけて) ^3H -EM の 6 h 群, 3 d 群, 5 d 群 (炎症初期より急性炎消退期) の結果とよく似ている。

口腔領域の感染症については、成川²⁰⁾は家兎の歯肉にブドウ球菌浮遊液を注射し、化膿性炎を作製した智歯周囲炎患者の歯肉を採取し測定を行い、抗生物質は炎症

病巣部に集まるという性質をもっていると述べている。高橋²¹⁾は人による口腔化膿巣への移行を Cephaloridine にて測定し、また熊沢ら²²⁾は家兎に実験的顎骨内感染病巣を作製し、Lincomycin にて測定し、膿汁中濃度ではピークが血清中濃度に比較して持続時間が長く認められると述べている。長谷川ら²³⁾は著者と同様な方法で実験炎症を作製し、菌感染直後、1時間、3時間、6時間に ¹⁴C-Cyclacillin を腹腔注射し、注射後15分で autoradiogram にて定性的に観察し、菌感染1時間において顎下部皮膚に高濃度の移行がみられ、菌感染6時間では菌接種部を中心とした舌下部から頸部にかけて放射能が高くなったと報告している。当教室の河合ら²⁴⁾も著者と同様な方法でマウスに口腔底炎、および背部皮下膿瘍を作製し、口腔底炎症巣は菌注入後3日目、背部皮下膿瘍は2日目の炎症の最盛期と思われる時期に ¹⁴C-Cyclacillin を投与し、炎症群の方が健常群より全経過において高いことを確認し、荒谷ら²⁵⁾はラットの歯肉に黄色ブドウ球菌を注射し、歯肉部感染を起こし検討を行い、病態での歯肉移行は、健常ラット群および同一ラット群で比較的炎症の少ない他側と比較して概して増加していたと述べている。著者の実験では炎症の最盛期と思われる3d群と健常群で口腔底部の組織内濃度を比較すると ¹⁴C-PCG, ³H-CER では全経過を通じて、³H-KM では10分後、³H-ABPC, ³H-EM は20分以後は3d群の方が移行が良いたの結果を得ており従来の研究を裏づけるとともに、さらに詳細な両者の差を得ることができた。しかし、TCのみは、口腔底炎組織よりも健常組織への移行が良く、TCの組織内濃度の低さとあいまって、炎症巣への移行を悪くする別の要因があるのではないかということ推定させた。

4. 各種抗生物質の比較

各群を通じて血清内濃度は ¹⁴C-PCG, ³H-KM がピーク後の低下が急で、³H-ABPC, ³H-CER, ³H-EM の低下は緩やかであった。³H-TC は特異なパターンを示し全体を通じて血清内濃度は低かったが持続時間は長かった。

口腔底部の組織内濃度は概して血清内濃度と類似のパターンで推移しているが、抗生物質を相互に比較すると多少の相違がみられる。¹⁴C-PCG は健常群、6h群、5d群、10d群において常に他抗生物質に比して最低の濃度を示して推移しており、3d群においてのみ投与直後に僅かに高濃度を示すものの経時的に低下が著明で、他抗生物質に比して組織内移行の不良なことを示している。³H-KM は健常群、6h群、3d群において、他抗生物質に比して ¹⁴C-PCG に次いで低い濃度を示して推移しており、5d群、10d群のみ投与直後に僅かに高値を示すものの経時的に低下が著明で ¹⁴C-PCG に次いで口腔底組織内濃度が低いことを示している。¹⁴C-PCG, ³H-KM は血清内濃度が一時的には非常に高いが経時的

に急下降を示す性格を有しており、このことが組織内濃度にも反映するものと思われる。これに比して ³H-ABPC, ³H-CER, ³H-EM は全群において口腔底組織内濃度が高く、しかも投与後の時間的経過においても高濃度が維持されており、血清内濃度が長時間維持される抗生物質は組織内濃度が高くかつ長時間維持されるものと思われる。組織内濃度に関しては一時的に血清内の高濃度ピークを示す抗生物質よりも、投与後長時間にわたり血清内濃度を維持するようなタイプの抗生物質が優れているように思われる。³H-TC は全群、全経過を通じて血清内濃度と同様に口腔底においても低濃度を示しており、体内における代謝の上で何か特別の機構が作用するのではないかと考えられる。

V. 結 論

口腔領域の炎症性疾患としては比較的重症である口腔底炎をマウスに惹起せしめ、健常時、炎症初期(菌注入6時間)、炎症最盛期(3日)、急性炎消退期(5日)、慢性炎期(10日)の口腔底部の組織内濃度および血清内濃度について比較検討を行い次の結果を得た。

1. すべての抗生物質(³H-TCを除く)が炎症最盛期には血清内濃度が高度となり、局在する炎症が組織内濃度を高く維持する身体機構の存在を推察させた。

2. すべての抗生物質(³H-TCを除く)が炎症最盛期には口腔底炎部組織内濃度が高く、炎症組織内への抗生物質移行が高くなることを示した。

3. 血清内濃度は ¹⁴C-PCG, ³H-KM は投与直後に高濃度を示すが経時的に急下降を示し、³H-ABPC, ³H-CER, ³H-EM は投与直後から長時間にわたり高い血清内濃度の維持を示した。

4. 口腔底炎部の組織内濃度は炎症各期を全般的にみて ³H-ABPC, ³H-CER, ³H-EM が高く ¹⁴C-PCG, ³H-KM が低かった。

5. ³H-TC は血清内、口腔底組織内濃度が健常時、炎症時ともに低く他の抗生物質に比して特殊な代謝機構を有するのではないかと考えられる。

稿を終えるに臨み、終始ご懇篤なるご指導、ご校閲を賜った河合幹教授、そして終始、ご教示ならびにご鞭撻を頂いた山田祐敬講師ならびに第2口腔外科学教室員各位に深謝いたします。

なお本研究の一部は、昭和53年第23回日本口腔外科学会総会において発表した。

引用文献

- 1) 服部孝範：抗生物質の顎骨組織内濃度に関する実験的研究 第2編 諸種抗生物質について。

- 口科誌 14: 290 1965.
- 2) 服部孝範, 中島徹治, 広瀬恒久, 他: Lincomycin の研究(1)—Lincomycin 全身投与時の顎骨内濃度について, 日口外誌 13: 81 1967.
- 3) 礎貝昌彦: Sulfonamide 剤投与時における顎骨組織内濃度について 第2編 数種の Sulfonamide 剤, 日口外誌 16: 134 1970.
- 4) 服部孝範, 北山誠二, 山田祐敬, 他: Thiophenicol の研究—Thiophenicol 投与後の組織内濃度について—, 歯界展望 36: 555 1970.
- 5) 河合 幹, 服部孝範, 中島徹治, 他: Amino-deoxy-Kanamycin の基礎的研究, 日口外誌 16: 334 1970.
- 6) 岡戸伍式: サルファ剤投与後の顎骨組織内濃度に関する実験的研究(生物学的定量法による), 口科誌 20: 750 1971.
- 7) 河合 幹, 服部孝範, 山田祐敬, 他: Clindamycin の基礎的研究, 口科誌 20: 79 1971.
- 8) 河合 幹, 服部孝範, 山田祐敬, 他: Fucidin の基礎的研究, 口科誌 17: 28 1971.
- 9) 河合 幹, 服部孝範, 山田祐敬, 他: Cephalixin の基礎的研究, 口科誌 21: 123 1972.
- 10) 河合 幹, 服部孝範, 山田祐敬, 他: Cephalozin の基礎的研究, 口科誌 21: 652 1972.
- 11) 伊藤 弘: ラジオアイソトープ(RI) 標識抗生物質の体内分布に関する研究 第2編 諸種 RI 標識抗生物質について, 日口外誌 19: 583 1973.
- 12) 河合 幹, 服部孝範, 江頭 隆, 他: Pivampicillin 投与後の組織内濃度について, chemotherapy 22: 397 1974.
- 13) 河合 幹, 服部孝範, 山田祐敬, 他: Carbenicillin の基礎的研究, 口科誌 23: 666 1974.
- 14) 河合 幹, 服部孝範, 山田祐敬, 他: Ribostamycin の基礎的研究, 口科誌 23: 670 1974.
- 15) 滝 義孝: テトラサイクリン系抗生物質経口投与時の口腔組織内濃度に関する実験的研究(螢光定量法による), 日口外誌 22: 185 1976.
- 16) 河合 幹, 服部孝範, 山田祐敬, 他: Aminocyclohexyl penicillin の基礎的研究, 日口外誌 23: 234 1977.
- 17) 江口敏雄: ブドウ球菌実験炎症における Corticosteroids の動向, 血漿中 11-Hydroxycorticosteroids (11-OHCS) について, 口科誌 22: 76 1973.
- 18) 伊藤 弘: ラジオアイソトープ(RI) 標識抗生物質の体内分布に関する研究 第1編 液体シンチレーションカウンターによる RI 標識抗生物質の生体試料の測定法, 日口外誌 19: 577 1973.
- 19) 臼田覚次郎: ペニシリンの唾液移行に関する研究, 口科誌 2: 238 1953.
- 20) 成川誠義: 抗生物質の口腔組織内濃度に関する実験的研究, 歯学 21: 795 1958.
- 21) 高橋和夫: 抗生物質の口腔化膿巣への移行に関する研究—口腔化膿巣への Cephaloridine の移行およびその測定法の改善について, 歯学 61: 976 1974.
- 22) 熊沢康雄, 高橋 潔, 高橋和夫: 家兎顎骨内化膿巣への Lincomycin の移行について, 歯学 64: 1413 1974.
- 23) 長谷川 明, 土田有宏, 岡本秀生, 他: 全身オートラジオグラフィによる ^{14}C 標識 Cyclacillin の生体内分布(第2報) 実験的口腔底部炎症巣における ^{14}C -Cyclacillin の動態, 口科誌 23: 509 1974.
- 24) 河合 幹, 古賀賢三郎, 金森 清, 他: ^{14}C -Cyclacillin の実験的炎症巣への移行について, 日口外誌 25: 754 1979.
- 25) 荒谷春恵, 建石英樹, 福宣田純子: 抗生物質の口腔内組織移行に関する研究—実験ブドウ球菌感染ラットを用いた場合, とくに Serratiapeptidase の影響, JPN J Antibiotics 33: 625 1980.
- 26) 高橋節太: ペニシリンの病変部の透過浸透性と陳旧性炎症の治療に就いて—殊に骨関節結核の混合感染に就いて—, JPN J Antibiotics 3: 549 1950.
- 27) 吉友睦彦: ペニシリンの組織移行に関する検討, JPN J Antibiotics 3: 945 1950.
- 28) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 他: Cefamandol の組織内移行について(特に炎症との関係について), Chemotherapy 27: 275 1979.
- 29) 葛西洋一, 中西正美, 沢田康夫, 他: Cefmetazole の組織内濃度について—とくに炎症組織内濃度の経時変化について—, Chemotherapy 27: 275 1979.
- 30) 服部孝範: 抗生物質の顎骨組織内濃度に関する実験的研究 第1編 顎骨組織内濃度測定法, 口科誌 14: 285 1965.
- 31) 礎貝昌彦: Sulfonamide 剤投与時における顎骨組織内濃度について 第1編 顎骨組織内濃度測定法, 日口外誌 16: 130 1970.
- 32) Verwey, W.F. and Williams, H.R. Jr.: Relationships between the concentrations of various penicillins in plasma and peripheral lymph. Antimicrob Agents & Chemother 1961: 476 1962.
- 33) Verwey, W.F. and Williams, H.R. Jr.: Binding of various penicillins by plasma and peripheral lymph obtained from dogs. Antimicrob Agents & Chemother 1961: 484 1962.
- 34) Tan J.S., Trott A., Phair J.P., & Watanakunakorn C.: A method for measurement of antibiotics in human interstitial fluid. J Infect Dis 126: 492 1972.
- 35) Barza M., Samuelson, T. & Weinstein, L.: Penetration of antibiotics into fibrin loci *in vivo*. I. comparison of ampicillin into fibrin clots, Abscesses, and "interstitial fluid". J Infect Dis 129: 59 1974.
- 36) Barza M., Samuelson, T. & Weinstein, L.: Penetration of antibiotics into fibrin loci *in*

- vivo*. II. Comparison of nine antibiotics: Effect of dose and degree of protein binding. *J Infect Dis* 129: 66 1974.
- 37) Chisholm G.D., Waterworth, P.M., Calnan, J.S., et al.: Concentration of antibacterial agent in interstitial tissue fluid. *Brit Med J* 10: 569 1973.
 - 38) Gardner W.G., Prior, R.B. & Perkins, R.L.: fluid and pharmacological dynamics in a subcutaneous chamber implanted in rats. *Antimicrob Agents & Chemother* 4: 196 1973.
 - 39) Tight R.R., Prior, R.B., Perkins, R.L., et al.: Fluid and penicillin G dynamics in polyethylene chambers implanted subcutaneously in rabbits. *Antimicrob Agents & Chemother* 8: 495 1975.
 - 40) Gerding D.N., Hall, W.H., Schierl, E.A., et al.: Cephalosporin and Aminoglycoside concentration in peritoneal capsular fluid in rabbits. *Antimicrob Agents & Chemother* 10: 902 1976.
 - 41) 松原秀三, 遠藤久男, 岡崎博司, 他: 組織液内抗生物質濃度の簡易測定法 ラット granuloma pouch モデルの応用. *Chemotherapy* 28: 589 1980.
 - 42) 村川武雄, 岡野圭介, 若井芳美, 他: Cephazolin の無菌炎症浸出液およびリンパ液内移行について. *JPN J Antibiotics* 25: 99 1972.
 - 43) 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原 徹, 他: 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における抗生剤の髄液中移行に関する実験的研究 I. 半合成 Penicillin について. *JPN J Antibiotics* 31: 260 1978.
 - 44) 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原 徹, 他: 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における抗生剤の髄液中移行に関する実験的研究 II. Cephaloridine, Cephalocin, および Cephazolin について. *JPN J Antibiotics* 31: 325 1978.
 - 45) Tetzlaff, T.R., Haward, J.B., McCracken, J.H., et al.: Antibiotic concentration in pus and bone of children with osteomyelitis. *J Pediatrics* 92: 135 1978.
 - 46) Nelson J.D., Haward, J.B. & Shelton, S.: Oral antibiotic therapy for skeletal infections of children I. Antibiotic concentrations in suppurative synovial fluid. *J Pediatrics* 92: 131 1978.
 - 47) Roberts T.L. III, Futrell, J.W. & Sande, M.A.: Antibiotic penetration into normal and inflamed tissues as reflected by peripheral lymph. *Ann Surg* 189: 395 1978.
 - 48) 大谷三良: 実験的急性炎症巣内ペニシリン濃度の消長. *JPN J Antibiotics* 3: 943 1950.
 - 49) 川合道英: 肺膿瘍内への抗生剤の移行に関する実験的研究. *Chemotherapy* 23: 3141 1975.
 - 50) 的場小太郎: 急性感染症における腎の血行動態の研究. *日本伝染病学会誌* 34: 1128 1961.
 - 51) 浅井俱和: 急性感染症とその化学療法におよぼす非ステロイド性消炎剤の影響についての実験的研究. *Chemotherapy* 24: 1407 1976.